

Kombinirano zdravljenje neovaskularne oblike starostne degeneracije makule s fotodinamičnim zdravljenjem in ranibizumabom – 2-letno poročilo

Combination therapy for neovascular form of age-related macular degeneration with photodynamic therapy and ranizumab – 2-year report

Aleksandra Kraut, Davorin Sevšek, Polona Jaki Mekjavič, Mojca Urbančič

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prim. mag. Aleksandra
Kraut, Očesna klinika
Ljubljana, Grablovičeva
46, 1525 Ljubljana,
E-mail: aleksandra.
kraut@kclj.si

Ključne besede:

starostna degeneracija
makule, horoidalna
neovaskularizacija,
fotodinamično
zdravljenje, ranibizumab

Key words:

age-related macular
degeneration, choroidal
neovascularization,
photodynamic therapy,
ranibizumab

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 1–39–45

Prispelo: 4. mar. 2009,
Sprejeto: 22. jun. 2009

Izvleček

Izhodišča: Oceniti učinkovitost in varnost fotodinamičnega zdravljenja (PDT) v kombinaciji z intravitrealnimi injekcijami ranibizumaba pri horoidalni neovaskularizaciji (CNV) zaradi starostne degeneracije makule (SDM).

Metode: Prospektivna, neprimerjalna, intervencijska študija primerov 10 bolnikov. Bolniki so bili zdravljeni najprej z verteporfin PDT, nato so po eni uri prejeli intravitrealno injekcijo 0,3mg ranibizumaba. V nadaljevanju so prejeli injekcije ranibizumaba mesečno, tri odmerke zaporedoma, nato pa po potrebi glede na ugotovitve korigirane vidne ostrine (KVO) in fluoresceinske angiografije (FA). FA je bila narejena po 3, 6 in 12 mesecih in optična koherentna tomografija (OCT) mesečno v zadnjih 18 mesecih študije. Učinkovitost smo ocenjevali po spremembi vida na ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tablicah, anatomskih spremembah lezije na FA in številu ponovitev zdravljenja. Varnost smo ocenjevali na očesnih pregledih, zasledovanju stranskih učinkov in vitalnih znakov.

Rezultati: Začetna KVO je bila med 34–71 črkami (povprečje 57,2). FA tipi CNV: predominantno klasična 2, minimalno klasična 3, okultna brez klasične 5; retino-horoidalna anastomoza (RCA) pri 4. Po enem oziroma dveh letih je bila povprečna KVO 70 in 66,4; povprečna pridobitev 12,8 oziroma 9,2 črk. FA rezultat po 6 mesecih: vse lezije so se zmanjšale, CNV so se skrčile, RCA so izginile. Število injekcij ranibizumaba:

prvo leto 4–9, drugo leto 0–5. Škodljivi dogodki: ni bilo hudih stranskih učinkov.

Zaključki: PDT v kombinaciji z injekcijami ranibizumaba je varno, učinkovito in primerno zdravljenje neovaskularnih oblik SDM. Rezultati vida in anatomskih sprememb so dobri in potrebnih je manj ponovitev zdravljenja. Dokončni pomen tega zdravljenja bo znan po zaključku tekočih velikih multicentričnih raziskav.

Abstract

Background: Evaluate the efficacy and safety of photodynamic therapy (PDT) combined with intravitreal injections of ranibizumab in choroidal neovascularisation (CNV) secondary to age-related macular degeneration (AMD).

Methods: Prospective, noncomparative, interventional case series of 10 patients. Patients were treated at baseline with verteporfin PDT, followed by intravitreal injection of 0.3mg ranibizumab one hour later. Repeated monthly ranibizumab injections were given for three months, followed by further monthly doses, if necessary, depending on the findings of the best corrected visual acuity (BCVA), and fluorescein angiography (FA). FA was conducted after 3, 6 and 12 months, and optical coherent tomography (OCT) in the last 18 months of the study. Efficacy was evaluated by the changes in BCVA using Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts, by anatomic outcomes on FA, and by number of retreatments. Safety was as-

sessed by ophthalmic examinations, monitoring adverse events and vital signs.

Results: Baseline BVCA ranged from 34–71 letters (mean 57.2). FA types CNV appeared as predominantly classic in 2, minimally classic in 3, occult without classic in 5 patients. Retino-choroidal anastomosis (RCA) was found in 4 patients. After one and two years mean BVCA was 70 and 66.4; mean gain was 12.8 and 9.2 letters respectively. FA outcomes after 6 months showed that all lesions were smaller, with CNV

shrinkage while RCA disappeared. The number of ranibizumab injections per patient was 4–9 in year one and 0–5 in year two. There were no serious side effects.

Conclusions: PDT combined with ranibizumab injections is a safe, effective, and appropriate therapy for neovascular forms of ARMD. Anatomic and visual outcomes are good and less retreatments are needed. Definitive significance of the therapy will be known after conclusion of ongoing large multicentric clinical trials.

Uvod

Starostna degeneracija makule (SDM) je vodilni vzrok slepote v razvitem svetu.^{1,2,3} Najobičajnejša oblika SDM, ki konča s hudo izgubo vida, je pojav horoidalne neovaskularizacije (CNV, choroidal neovascularisation). Neovaskularizacija nastane le pri 10 % do 20 % bolnikov s SDM, vendar je odgovorna za 80 % do 90 % slepote zaradi SDM.⁴

Klasifikacija neovaskularnih sprememb pri SDM temelji na fluoresceinski angiografiji in se deli se na klasične in okultne tipe. Ti imajo različen klinični potek in se različno odzivajo na zdravljenje. Možnosti zdravljenja za vse tipe so omejene. Direktna laserska fotokoagulacija je primerna le za klasične CNV, če je sprememba zunaj centra makule.⁵ Fotodinamično zdravljenje (PDT, photodynamic therapy) z verteporfinom, ki začasno zapre nove žile, se lahko uporabi za subfoveolarne CNV.⁶ Za vse tipe CNV se je v zadnjem letu po svetu izredno uveljavilo lokalno zdravljenje bolezni z intravitrealnimi injekcijami inhibitorjev vaskularnega rastnega faktorja (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor). VEGF-A je glavni dejavnik nastanka in napredovanja bolezenskega procesa, pospešuje tvorbo novih žil in poveča permeabilnost žil. Anti-VEGF zdravljenje je zelo učinkovito, pri večini bolnikov dolgočasno stabilizira vid, nekaterim pa vid celo izboljša.^{7,8,9,10}

Ranibizumab (Lucentis, Genentech Inc, South San Francisco, ZDA / Novartis, Basel, Švica) je humanizirano razdrobljeno monoklonsko protitelo, ki se veže na vse izotipe VEGF-A. Po intravitrealni injekciji inaktivira topne VEGF in njihove fragmente v ste-

klovini in prodira skozi mrežnico v globlje sloje, kjer blokira VEGF na mestu CNV.¹¹

Raziskave učinkovitosti anti-VEGF zdravljenja pri SDM so vključevale številne injekcije enkrat na mesec skozi eno ali dve leti, kar je zelo obremenilno za bolnike in jih izpostavlja tveganju stranskih učinkov injekcij, kot je endoftalmitis. Kombinacija dveh različno delujočih načinov zdravljenja je potencialno bolj učinkovito zdravljenje in zmanjša število potrebnih injekcij v oko. Kombinacija PDT in nato lokalna raba anti-VEGF je logična, PDT začasno zapre CNV, inhibitor VEGF pa zavira tvorbo in propustnost žil v očesu. Podprta je z dobrimi preliminarnimi rezultati iz študij po svetu.^{12,13,14,15} Čim prejšnja inhibicija VEGF po PDT je smotrna, ker spremlja horoidalno neprekravljenost po PDT povečana ekspresija VEGF.¹⁶

V raziskavi smo ocenjevali varnost in učinkovitost intravitrealnih injekcij ranibizumaba v kombinaciji po uvodni PDT v zdravljenju neovaskularne SDM pri 10 bolnikih. Prispevek je poročilo raziskave 24 mesecev zdravljenja in naših izkušenj.

Metode

Prospektivna, neprimerjalna, intervencijska študija primerov 10 bolnikov (10 oči). Bolniki so se vključevali v raziskavo od 1. septembra do 15. decembra 2006, če so izpolnjevali merila za zdravljenje. Merila vključitve: (1) starost več kot 50 let; (2) najboljša korigirana vidna ostrina med 0,5 do 0,06 po Snellenovih tablicah; (3) bolnik je bil pripravljen prihajati na kontrole, preiskave in zdravljenje enkrat mesečno skozi 12

Tabela 1: Osnovne značilnosti bolnikov.

Značilnost	Število bolnikov
Spol	
ženski	7
moški	3
Starost (leta) Razpon 61–82, povprečje 73,1	
< 73	5
> 73	5
Vidna ostrina (Snellen)	
< 0,1	0
0,1 do 0,5	10
0,5 do 0,8	0
Tip CNV*	
predominantno klasična	2
minimalno klasična	3
okulna	5
(RCA** v spremembi)	(4)
Zdravljenje boljšega očesa	7
Zdravljenje edinega očesa	4

*CNV, *choroidalna neovaskularizacija***RCA, *retinohoroidalna anastomoza*

mesecev; (4) CNV sprememba z značilnostmi na FA, da sega pod geometrični center makule, je manjša od 5400 μ m v premeru in kaže znake nedavnega napredovanja bolezni.

Pomembna merila izključitve: (1) vidna ostrina s korekcijo izpod 0,1 na obeh očesih; (2) aktivna vnetja v očesu in v zunanjih očesnih delih; (3) operacija na preučevanem očesu v zadnjih 6 mesecih ali predhodno zdravljenje z vitrektomijo, obsevanjem očesa, PDT; (4) sistemska raba zdravil v času raziskave, kot so steroidi ali NSAID (dovoljeno Aspirin 100) in zdravila, ki delujejo toksično na lečo, mrežnico ali vidni živec (deferoksamin, klorokvin, tamoksifen, fenotiazin in etambutol). Bolniki so bili pred pristopom k zdravljenju izčrpno informirani o poteku zdravljenja, o možnostih stranskih učinkov in zapletov, kaj lahko pričakujejo od zdravljenja in so podpisali pristopno izjavo.

Potek zdravljenja

Najprej je bila izvedena PDT, ko bolnik prejme v 10-minutni infuziji verteporfin (Visudyne, Novartis, Basel, Švica 6 mg/m² telesne površine) in ga po 5 minutah aktiviramo z 689 nm diodnim laserjem energije 50 J/cm² z intenzivnostjo 600 mw/cm²

za 83 sekund, velikost značke je 1000 μ m več od velikosti spremembe. Eno uro za tem je bolnik prejel intravitrealno injekcijo 0,3mg ranibizumaba (6 mg/ml raztopina za intravitrealno vbrizganje, Novartis, Basel, Švica) v poltemi po običajnem protokolu za intravitrealne injekcije v operacijski sobi.¹⁷ Sledili so enkrat mesečni pregledi in zdravljenje po protokolu: 1. mesec in 2. mesec intravitrealna injekcija 0,3 mg ranibizumaba brez PDT; od 3. meseca do 11. meseca prejme mesečno injekcijo, razen če se je vidna ostrina poslabšala za manj kot 5 črk po ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) tablicah, v primerjavi z 2. mesecem študije. Zdravnik raziskovalec je na podlagi strokovnih meril razsodil o potrebnosti ponovnega vbrizgavanja ranibizumaba v oko, in ti so: sprememba vidne ostrine, izgled spremembe na biomikroskopu (edem v mrežnici, krvavitev v spremembi, lipidni eksudati) in anamnestičnih podatkih bolnika (mikropsija, zverženost slike in poslabšanje vida na bližino). Dogodki za morebitno prekinitev zdravljenja: znotrajočesno vnetje, stalno povišan znotrajočesni tlak, krvavitev v steklovino, raztrganina v mrežnici, odstop mrežnice, krvavitev v makulo, lokalna ali sistemska okužba in znotrajočesna operacija. Po 6 mesecih raziskave smo na kliniki dobili optični koherentni tomogram (OCT). Preiskava je postala del vsakomesečne preiskave bolnika. Ocenjevali smo prisotnost tekočine v slojih mrežnice, oblikovanje posameznih slojev mrežnice in debelino mrežnice v centru makule. Raziskavo smo nadaljevali po enakih merilih naslednjih 12 mesecev.

Merila ocenjevanja uspešnosti zdravljenja so: (A) primarna: sprememba (izboljšanje) vidne ostrine v primerjavi z začetno po 12- oziroma 24-mesečnem zdravljenju in (B) sekundarni: (1) povprečna sprememba (izboljšanje) korigirane vidne ostrine v primerjavi z začetno po 3, 6 mesecih, (2) povprečna sprememba velikosti celotne spremembe in obsega propuščanja po 6 mesecih. Zanimalo nas je tudi potrebno število injekcij ranibizumaba v prvem in drugem letu zdravljenja. Merila ocenjevanja varnosti zdravljenja so bila: merjenje očesnega tlaka, vidne ostrine, enkrat mesečno natančni očesni pregledi, iskanje stranskih učinkov in sprememb vi-

Tabela 2: Rezultati učinkovitosti.

Značilnosti	Začetne	Zdravljenje v 1. letu	Zdravljenje v 2. letu
Vidna ostrina (Snellen)/ razpon povprečje	0,1–0,5 0,336	0,2–1,0 0,615	0,1–0,8 0,48
Vidna ostrina (ETDRS) črke/ razpon povprečje razpon izguba ali pridobitev črk povprečje	34–71 57,2 0 0	46–84 70 - 6 + 26 + 12,8	43–79 66,4 - 9 + 18 + 9,2

talnih znakov (spremljanje splošnega stanja bolnika, zavesti, pojav vrtoglavice, zanašanja, palpitacij, rdečine v obraz).

Način statistične obdelave

Glede na majhno število bolnikov posebna statistična obdelava ni bila predvidena. Izračunana je le povprečna sprememba vidne ostrine in standardni odklon po 12 in 24 mesecih raziskave ter po 3 in 6 mesecih zdravljenja glede na izhodiščne vrednosti. Anatomske rezultate smo primerjali in ocenjevali glede na povprečno spremembo velikosti spremembe in obsega propuščanja kontrasta po 6 mesecih zdravljenja na fluoresceinski angiografiji.

Rezultati

V raziskavo je bilo zajetih 10 bolnikov, 7 žensk in 3 moški, njihova starost je bila od 61 do 82 let, povprečna 73,1 let. Tabela 1 kaže demografske in osnovne značilnosti očesne bolezni na začetku raziskave. Vidna ostrina po Snellenovih tablicah je bila med 0,1 do 0,5, povprečna je bila 0,33. Tipi neovaskularizacije na FA so bili: pri 2 bolnikih dominantno klasična CNV, pri 3 bolnikih minimalno klasična in pri 5 bolnikih okulturna brez klasične. Pri 4 bolnikih je bila v spremembi retinohoroidalna anastomoza. V 7 primerih smo zdravili bolnikovo bolje videče oko in pri 4 bolnikih smo zdravili edino videče oko. Vsi bolniki so sodelovali v raziskavi 24 mesecev.

Vidna ostrina po Snellenovih tablicah je bila po enem letu zdravljenja med 0,2 do 1,0 in po 2 letih zdravljenja pa med 0,1 do 0,8 (Tabela 2). Ocena vidne ostrine po ETDRS tablicah je bila na začetku med 34 do 71 čr-

kami, povprečje je bilo 57,2 in SD 10,4. Po 1 letu zdravljenja je bil razpon črk med 46 do 84, povprečje 70, SD 14,24 in po 2 letih zdravljenja razpon med 43 do 79 črk, povprečje 66,4 in SD 11,57 (Tabela 3). Vmesni rezultati so bili: po 3 mesecih zdravljenja je bilo povprečje črk 69,7 SD 12,18 in po 6 mesecih zdravljenja 69,4 črk, SD 12,78. Po 1 letu zdravljenja smo opazovali razpon izgube 6 črk pri enem bolniku in največjo pridobitev 26 črk pri enem bolniku, povprečna pridobitev črk je bila 12,8. Po 2 letih zdravljenja je bil razpon izgube 9 črk na eni strani in največja pridobitev 18 črk, povprečna pridobitev v skupini glede na izhodiščno vrednost je bila 9,2 črk.

Število potrebnih injekcij ranibizumaba je bilo v prvem letu zdravljenja od 4 do 9, povprečje je bilo 7 injekcij in v drugem letu zdravljenja je 5 bolnikov rabilo od 2 do 5 injekcij, povprečje za skupino je 1,8 (Tabela 3).

Anatomske rezultate zdravljenja so bili dobri. FA po 6 mesecih je pokazala, da so se CNV posušile, spremembe so se skrčile, RCA so izginile, v večini sprememb so bile vidne blage atrofične spremembe. Slika 1 kaže primer 4 z značilno anatomsko sliko neovaskularne SDM v poteku 24-mesečnega zdravljenja.

Hujših stranskih učinkov v raziskavi nismo opazili. Noben bolnik ni kazal znakov znotrajočesnega vnetja, endoftalmitisa ali krvavitve v oko. Pri 7 bolnikih smo večkrat opazovali povišan očesni tlak po injekciji (preko 30 mmHg), ki se je po jemanju lokalnih antiglavkomskih zdravil normaliziral v 30 minutah. 2 bolnika sta neposredno po injekciji dojemala le svetlobo za 2 oziroma 5 minut, očesno ozadje pri direktni oftal-

Tabela 3: Ocena spreminjanja vidne ostrine in število injekcij pri bolnikih.

Primer	E 0m	E 3m	E 6m	E 12 m	E 24 m	R l1+l2
1	57	84	83	83	75	8 + 4
2	60	74	81	83	63	8 + 3
3	65	80	75	79	74	6 + 0
4	54	66	65	66	71	7 + 2
5	52	63	47	46	43	6 + 0
6	51	60	65	65	67	6 + 0
7	62	68	68	70	71	7 + 0
8	71	83	83	84	74	9 + 4
9	34	43	50	47	50	9 + 5
10	66	76	76	77	76	4 + 0
Povprečje SD	57,2 10,4	69,7 12,18	69,4 12,78	70 14,24	66,4 11,57	7,0 + 1,8

E = ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study); m = mesec;
R = ranibizumab; l = leto

moskopiji je izgledalo normalno, oba pa sta imela tudi povišan očesni tlak (45 oziroma 40 mm Hg). Neposredno po injekciji sta 2 bolnika navajala bolečino v očesu in eden bliskanje v očesu. Rdeče oko skozi 2 dni sta imela 2 bolnika. Krvavitev v veznico je nastala pri 7 bolnikih. Sistemskih stranskih učinkov nismo opazovali.

Razpravljanje

2-letna prospektivna študija zdravljenja CNV pri bolnikih s starostno degeneracijo makule z injekcijami ranibizumab po uvodnem fotodinamičnem zdravljenju kaže na stabilizacijo in izboljšanje vida za 9,4 črk v celotni skupini bolnikov. 4 bolniki (40 %) so dosegli izboljšanje vida za več kot 15 črk, kar je običajno merilo uspešnosti zdravljenja pri podobnih raziskavah. Rezultati glede na objavljene študije so primerljivi ali boljši. V študiji MARINA je bila pridobitev 7 črk v 2 letih, bolniki pa so prejeli injekcije ranibizumaba vsak mesec, v študiji FOCUS, kjer je bila ugotovljena pridobitev 4,5 črk v enem letu, pa so primerjali kombinacijo PDT z injekcijami ranibizumaba in samo PDT.^{8,15} V študijah MARINA, ANCHOR in PrONTO se je vidna ostrina izboljšala za več kot 15 črk pri 33,8 %, 35,7 % oziroma

35 % bolnikov.^{8,9,18} V študiji ANCHOR so primerjali učinkovitost PDT z injekcijami ranibizumaba pri klasičnih CNV.⁹ V študiji PrONTO (odprta namenska enoletna študija 40 bolnikov) so po uvodnem 3-mesečnem zdravljenju z ranibizumabom ocenjevali po OCT možnost vodenega variabilnega odmerjanja ranibizumaba pri neovaskularni SDM brez PDT.¹⁸

9 (90 %) bolnikov v raziskavi je imelo že po 3 mesecih zdravljenja boljši vid, ki se je ohranjal vseh 24 mesecev. 1 bolnik (10 %) je imel po 1 letu in tudi po 2 letih zdravljenja slabši vid kot na začetku zdravljenja, a poslabšanje za 6 oziroma 9 črk pomeni, da ostaja vid na enaki ravni, kot je bil na začetku. Razlog slabšega rezultata je bila prisotnost degenerativnega procesa v makuli že več kot eno leto pred zdravljenjem. Po FA se je CNV posušila po uvodnem zdravljenju, vidne pa so bile atrofične spremembe v mrežnici. Posledično propadanja vida si razlagamo z izgubo vitalnosti retinalnega pigmentnega epitela in odmiranjem fotoreceptorjev.

Bolniki potrebujejo različno število injekcij do umiritve bolezenskega procesa v makuli, kar je odvisno med drugim od tipa CNV, velikosti spremembe in trajanja bolezni pred začetkom zdravljenja. Bolniki

v raziskavi so prejeli od 4 do 14 injekcij v 2 letih. Polovica bolnikov je rabila le začetno zdravljenje z injekcijami ranibizumaba, druga polovica pa je potrebovala injekcije tudi v drugem letu študije, a manj kot v prvem letu, in to 1 bolnik 2 injekciji, 2 bolnika po 3 injekcije in po en bolnik 4 oziroma 5 injekcij ranibizumaba.

Optična koherentna tomografija je pomembna preiskava pri odločanju o potrebnosti ponovnega injiciranja ranibizumaba.¹⁸ To smo izkusili v času poteka raziskave, saj smo napravo dobili 6 mesecev po začetku študije. Ponovno nabiranje tekočine v mrežnici predhodi poslabšanje vida, zato so odločitve o ponovnem injiciranju po OCT ustrežnejše kot odločitve po vidni ostrini.

V raziskavi nismo opazovali hujših stranskih učinkov. Neobičajen in redko zabeležen pojav je bil le dojemanje svetlobe za 2 oziroma 5 minut po injekciji pri 2 bolnikih. Razlog za to je lahko previsok očesni tlak ali pa začasna neprekrvitev optičnega živca. Oba bolnika sta imela povišan očesni tlak (40 oziroma 45 mmHG), eden od bolnikov ima eksfoliativni sidrom v očesu, kar povezujejo s sistemskimi žilnimi boleznimi, drugi pa je bil najstarejši bolnik v skupini. Oba se zdravita zaradi arterijske hipertenzije. Od stranskih učinkov se najbolj bojimo pojava endoftalmitisa, ki ga v skupini nismo imeli; v raziskavi MARINA je imelo 5 od 716 bolnikov oziroma v raziskavi ANCHOR 2 od 416 bolnikov endoftalmitis.^{8,9} Zaplet ima lahko uničujoč učinek za oko, zato injiciramo zdravilo po strogem protokolu in v operacijski sobi. Incidenca endoftalmitisa je po podatkih 1 na 4500 injekcij.¹⁹

Omejitev raziskave so majhnost vzorca in dejstvo, da v začetku raziskave še nismo imeli na voljo OCT, ki bi morda omogočil še manjše število injekcij ranibizumaba.

Zaključki

Rezultati 2-letne prospektivne intervencijske študije 10 bolnikov z neovaskularno SDM, ki so bili zdravljeni z intravitrealnimi injekcijami ranibizumaba po uvodnem fotodinamičnem zdravljenju kažejo, da se je 9 (90 %) bolnikom vidna ostrina izboljšala, le pri 1 bolniku (10 %) je prišlo do manjše-

ga poslabšanja vida zaradi atrofičnih sprememb v makuli. Tudi anatomske rezultati zdravljenja so dobri, CNV so izginile, vse spremembe so se umirile. Potrebovali smo povprečno 7 injekcij ranibizumaba v prvem letu zdravljenja in 1,8 injekcij v drugem letu zdravljenja. Opazovali smo le blage stranske učinke zdravljenja. V Evropi, Ameriki in Aziji potekajo podobne velike randomizirane študije, ki bodo dokončno ocenile ta način zdravljenja konec leta 2009.

Literatura

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004; 291: 1900–1.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al., Eye Disease Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564–72.
3. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older europeans. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 529–35.
4. Ferris FL, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640–2.
5. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: five-years results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1109–14.
6. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329–45.
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Freinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805–16.
8. Rosenfield PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. MARINA Study. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–31.
9. Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy S, Schneider S. ANCHOR Study. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–44.
10. Schmidt-Erfurth U, Richard G, Augustin A, Aylward WG. On behalf of the European Society for Retina Specialists' Guedelines Committee (EURETINA). Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 486–94.
11. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex antigen. *J Mol Biol* 1999; 293: 865–81.

12. Singerman CL, Brucker AJ, Jampol LM, et al. Neovascular age-related macular degeneration roundtable. *Retina* 2005; 25: S1-S22.
13. Kroll and Meyer CH. Which treatment is best for which AMD patient? *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 128-30.
14. Spaide RF. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 149-56.
15. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-42.
16. Schmidt-Erfurth U, Schlitzer-Schreber U, Cursiefen C, Michels S, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4473-4480.
17. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET, D'Amico DJ, Flynn HW, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004; 24, Suppl N5: S1-19.
18. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-83.
19. Fintak DR, Shan GK, Blinder KJ, Regillo CD, Pollack J, Heier JS, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injections of bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 2008; 28: 1395-9.